

# SUCCESS TEAM

## FOR PHARMACY STUDENTS



WE LEAD YOU TO SUCCESS

f Suc Cess

01094068018

مكتبة برنت هيد | Print Head

الفرقة الاولى

# صيدلانيات

د/ ناجية

5 LE

محاضرة 4





النهارده ان شاء الله هنبدأ جزء جديد من المنهج وهو الـ Complexation

## Complexation

- Covalent or non-covalent interactions between two or more species capable of independent existence.
- Complexation is one of several ways to enhance favorably the physicochemical properties of pharmaceutical compounds.

العنوان او الجزء اسمه complexation ، وهو عمليه تكوين complex ، طب اى الـ Complex دا اصلا ؟  
 الـ complex دا عبارته عن اتحاد جزيئين او مركبين مع بعض ليهم خصائص كيميائية وفيزيائية مختلفه ، لتكوين جزيء جديد ليه خصائص مختلفه عن الجزيئين الاصليين  
 عشان يحصل الاتحاد او الارتباط دا لازم يحصل تفاعل بين الجزيئين عن طريق حركة الالكترونات ، احدهم بيتبرع بالالكترونات للتاني وبسميه Electro donor او Ligand والاخر بيستقبل الالكترونات دى وبسميه Acceptor  
 الـ Complexation دا ليه دور كبير اوى فى الصيدلة والتطبيقات الدوائية هنعرفه فى اخر المحاضرة ان شاء الله ☺  
 تعالى بقى نشوف التعريفات الخاصة بالكلام اللي قلناه دا ..

<b>Complex</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Results from a donor-acceptor mechanism or Lewis acid-base reaction between two or more different chemical constituents.</li> </ul>
<b>Electron Acceptor (Lewis Acid)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Constituent that accepts a share in the pair of electrons, is frequently a <i>metal ion</i>, although it can be a neutral ion.</li> </ul>
<b>Electron Doner (Ligand) (Lewis base)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Molecule that provides a pair of unshared electrons by which the base coordinates with the acid.</li> <li>• <b>Examples:</b> H<sub>2</sub>O, NH<sub>3</sub>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>.</li> </ul>

طب اى انواع قوى الارتباط او التجاذب الى ممكن تخلى الـ Doner والـ Acceptor يتفاعلوا مع بعض عشان يكونولى Complex ؟

### ☀ Intermolecular forces involved in the formation of complexes are:

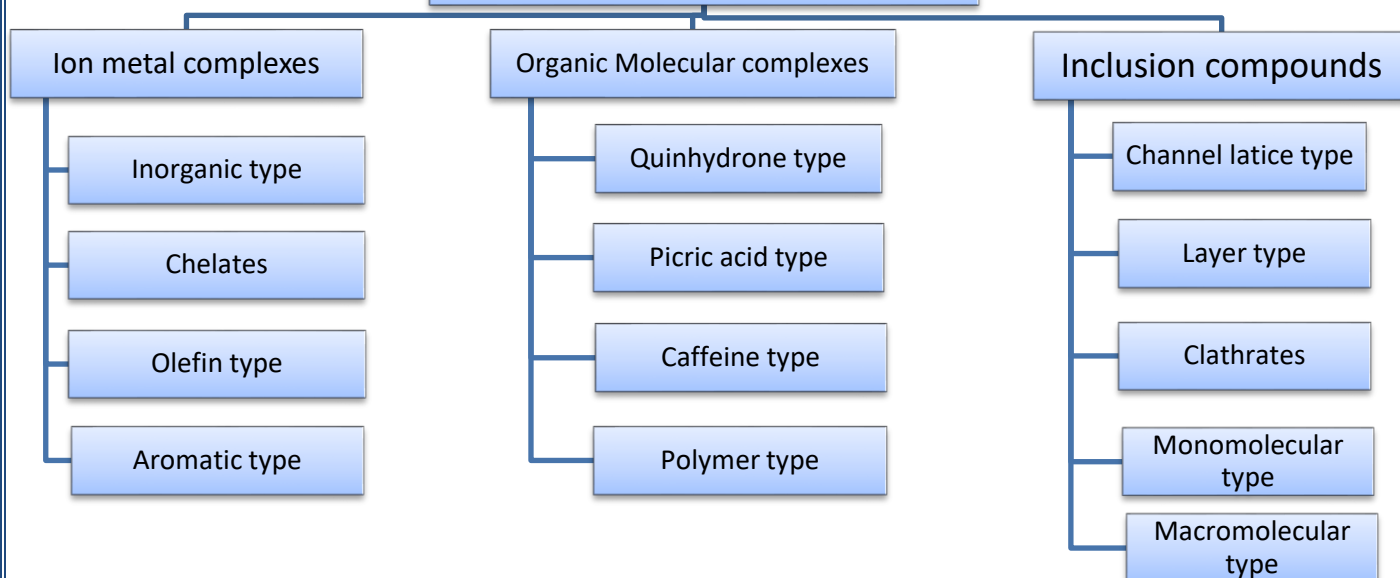
1. Vander Waals forces
2. Hydrogen bond
3. Co-ordinate covalence
4. Charge transfer
5. Hydrophobic interaction

طب اى انواع الـ Complex ؟ تعالى كذا نشوف تقسيمه نعرف منها الانواع بتاعتنا  
 الاول عندى 3 انواع رئيسية وكل نوع منهم بيتفرع لانواع كثير تحته ..

- Metal ion complex
- Organic molecular complex
- Occlusion or inclusion complex



### Classification of Complexes



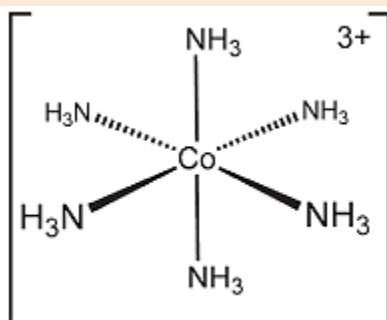
دى الانواع الرئيسة بالانواع الفرعية بتاعتها ... تعالى ناخذ كل نوع بالتفصيل الممل

## I. ION METAL COMPLEX

### A. Inorganic complex type:

- Metal complex (Coordination complex) consists of a *central atom or ion*, which is usually *metallic* and is called the *coordination center*, and surrounding array of bound molecules or ions, that are known as *ligands or complexing agents*.
- Many metal-containing compounds, especially those of transition metals, are *coordination complexes*
- Example of ligands:  $\text{NH}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CN}$  and  $\text{Cl}$
- Ligands such as  $\text{NH}_3$  or  $\text{CN}^-$  donate a *pair* of electrons forming a complex with metal ion and the electron pair enters one of the unfilled orbital of the metal ion.
- Metal ions are electron acceptors so that are capable of binding with ligands as include  $\text{Co}^{3+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  and  $\text{Cr}^{3+}$

*Example: hexamminecobalt III chloride*





- The ammonia → ligand.
- The ligands are coordinated to the cobalt ion (acceptor).
- The **coordination number** of the cobalt ion is the number of ammonia molecules coordinated to the ion (= 6).
- Each ligand donates a pair of electrons to form between itself and the central ion.

اصحى معايا

في النوع دا بيكون عندي ال Acceptor عبارة عن metal او معدن وبيمثل الذرة المركزية في ال complex وبيكون ليه اسم تاني اسمه Coordination center ودا اللي بيستقبل الالكترونات الحرة من ال Donor عندك امثلة على ال Ligand اللي بيشارك بالالكترونات زي الامونيا والماء والكور والسيانيد ال Ligand هنا بيتبرع بزوج واحد من الالكترونات لل metal عشان يبدأ ال pair of electron دا يدخل في السحابة الالكترونية لل Metal ويملي اوريبتال من الاوريبتالات الفارغة اللي عنده عندك امثلة على ال metals زي الحديد والكوبلت والنيكل والفضة والكروم واي metal تعرفه ..

تعالى نشوف مثال على Coordination complex

المثال بتاعى هو ال hexaminecobalt III chloride واللى بيتفاعل فيه ذرة من معدن الكوبلت مع Hexa يعنى 6 من مجموعات الامونيا ، كل مجموعته امونيا بتشارك بزوج من الالكترونات بيستقبلها الكوبلت .. وبالتالي ال Cobalt هنا هيبكون هو ال acceptor والامونيا هي ال ligand

فيه حاجة اسمها coordination number ودي بتمثل عدد ال ligands اللي يقدر ال acceptor او ال metal انه يعمل complex ، زي المثال بتاعنا الكوبلت ارتبط ب 6 مجموعات امونيا يبقى ال coordination number بتاعه 6 طب النوع دا قلنا انه بيحصل مشاركة بزوج من الالكترونات .. طب لو كانت مشاركة ال ligand كانت باكثر من زوج ؟ زوجين او تلاته من الالكترونات ؟ يديني النوع التاني اللي هو Chelates

## B. Chelates:

- When a ligand provides one group (one pair of electrons) for attachment to the central ion, then it called monodentate e.g., ammonia in hexaminecobalt III chloride.
- Molecules with two or three groups are called bidentate and tridentate respectively (multidentate or polydentate).
- Chelate is a complex formed by two or more coordination bounding between multidentate ligand (organic compound called **chelating agent**) and a single central atom.
- In chelates complexes, ligands are usually **organic molecules**, known as chelating agents, chelators, chelants or sequestering **بيمسك** agents.
- Chelates are complexes that typically involve a **ring-like structure** formed by the interaction between a partial ring of atom and a metal.

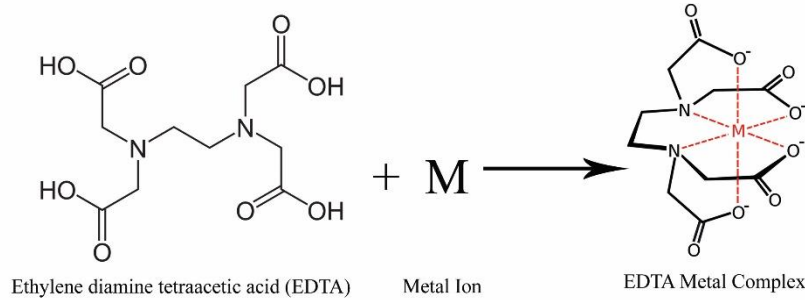
هنا في النوع دا بيكون ال ligand مشارك باكثر من زوج من الالكترونات .. هناك في حالة ال inorganic كان ال ligand عنده زوج واحد من الالكترونات مشارك بيهم لكن هنا ال ligand عنده اكر من زوج

مممكن يكون ال Ligand عنده زوجين فاسميه bidentate او يكون عنده 3 ازواج واسميه tridentate او اربع ازواج واسميه tetradentate وممكن يوصل 6 ازواج زي في حالة ال EDTA واسميه Hexadentate

اختلاف كمان هنا ان ال Legand الى بيشارك الالكترونات دا بيكون organic molecule لكن في النوع الى فات كان Inorganic زى الامونيا (مهمة)

تعالى نشوف ال EDTA كمثال لل Chelate الى من النوع Hexadentate

- **Ethylene diaminetetraacetic acid (EDTA)** has six points for attachment to the metal ion and accordingly form Hexadentate complex.



طب ليه ال EDTA عنده 6 ازواج ؟ لان عنده ذرتين نيتروجين و 4 ذرات اكسجين يعنى 6 ذرات ، كل ذرة عندها زوج من الالكترونات بتشارك بيه يبقى ال EDTA molecule على بعضه عنده 6 ازواج من الالكترونات وبنسميه Chelating agent وهنعرف اى اهميته دلوقتى ..  
لو بصيت على الشكل الناتج من ال Complex دا هتلاقيه شكل الحلقه ودا دايمًا الى بيتنتج من ال Chelates complex وبنسميه Ring like structure

### **Applications of chelating agents as EDTA:**

1. Increase stability: oxidative degradation of ascorbic acid in fruit juices and in drug preparation is prevented by addition of EDTA.
2. Purification of hard water EDTA is widely used to sequester and remove calcium and magnesium ions from hard water.
3. EDTA is used extensively in the analysis of blood. It is an anticoagulant for blood samples.
4. EDTA is used to bind metal ions in the practice of chelation therapy, e.g., for treating mercury and lead poisoning.

ال EDTA ليه تطبيقات كتير في الطب والصيدلانيات ..

1. اول حاجة بتزود الثباتية بتاعه ال Ascorbic acid او فيتامين C الى موجود في العصائر وبتمنعه من التأكسد بسبب انها بتعمل Chelation لل metals الى بتستغل كعامل حفاز لعملية ال Oxidation فلما تعمل Chelation لل metals دى باستخدام ال EDTA مش هيحصل اكسدة لل Ascorbic acid
2. تاني حاجة في تحلية مياه الابار وال Hard water او الماء العسر الى بيكون فيها metals زى الماغنسيوم والكالسيوم بكمية كبيرة واللى بتمنع تكوين الرغوة لو استخدمت الماية دى في الاغراض المنزلية او الاستحمام ، فلما اشيل ال metals دى او اعملها Sequestering يعنى مسك هقدر اكون الرغوة بتاعتى
3. بستخدمها في ال Blood analysis او تحاليل الدم ، لو بتلاحظ وانت رايح المعمل تحليل دم بتلاقي الدكتور بياخد منك عينة بالسرنية ويحطها في عبوة كدا ويحط على العبوة دى سائل كدا عشان يمنع التجلط بتاع الدم لحد ما يتعل عليه



التحليل ، عشان الدم يتجلط لازم يكون فيه calcium و magnesium واللى بيسهل عملية ال Coagulation فلما اشيل المعادن دى مش هيحصل blood coagulation او Clotting للدم  
4. فى بعض الاحيان ناس بيحصلها Toxicity بسبب انه شرب او اخذ كمية كبيرة من معدن معين زى ال lead او ال mercury فلو عايز اعالج الجرعه الزيادة دى واخليها مش تسبب مشكلة على الجسم بدى المريض Chelating agent زى ال EDTA يعمل Chelation لل metal ويخليه ميسبش toxicity

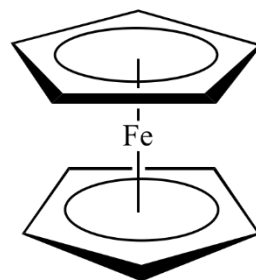
### C. Metal-Olefin Complex:

- They are formed by the interaction of aqueous solutions of certain metal ion e.g. platinum, iron, silver, and mercury, with olefin such as ethylene
- The produced complexes are water-soluble.
- These complexes are used as catalysts in the polymerization of unsaturated hydrocarbons.
- **Example:** Silver-Olefin complex

فى النوع دا من ال complex بيتكون بسبب تفاعل ال metal زى ال iron او ال silver مع ال Olefin زى ال الايثيلين (الكين) وبيدينى complex بيكون water soluble وبيستخدم كعامل حفاز فى عملية هدرجة الزيوت او ال polymerization او البلمرة يعنى تجمع عدد من جزيئات مركب صغير عشان يدينى مركب كبير فى الحجم ودا مش هيتم الا فى وجود catalyst او عامل حفاز زى ال Silver olefin complex

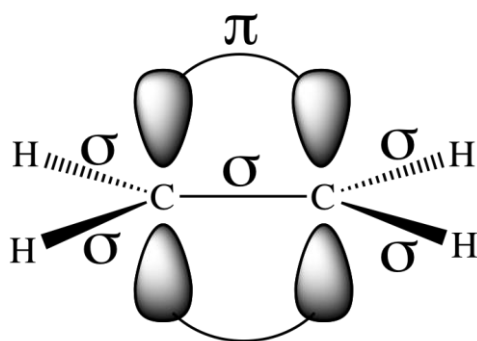
### D. Aromatic complexes:

Pi ( $\pi$ ) bond complex	<ul style="list-style-type: none"> <li>• If the complex is formed by a pi-bond between metal ions and the aromatic molecule, the complex is called pi-bond complex.</li> <li>• Benzene can be dissolved in aqueous solutions of silver nitrate through the formation of water-soluble complexes.</li> <li>• <b>Example:</b> silver Benzene complex, one silver ion lies above the ring and the other below the ring, stabilized by Pi bonding.</li> </ul>
Sigma( $\sigma$ ) bond complex	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complex involves a sigma bond formation between an ion and a carbon of the aromatic ring.</li> <li>• These compounds are difficult to isolate</li> <li>• <b>Example:</b> friedel-crafts reactions by the reaction of the catalyst couple, HCl/AlCl<sub>3</sub> with toluene.</li> <li>• Sigma complex have no practical pharmaceutical applications till now</li> </ul>
Sandwich complex	<ul style="list-style-type: none"> <li>• These compounds are relatively stable</li> <li>• It involves a delocalized covalent bond between the d-orbital of a transition metal and a molecular orbital of the aromatic ring مش مهمة</li> <li>• <b>Example:</b> Ferrocene or bisdicyclopentadienyl iron II which has anticancer activity.</li> </ul>



عندى 3 انواع من aromatic complexes ..

1. ال Pi bond complex ودا بعمله فى حالة المركبات الاروماتية الضعيفة الذوبانية فى الماء وعشان نزود الذوبانية بتاعتها بنحط عليها silver nitrate واللى هيكون complex مع ال benzene ring عن طريق ان ذرة بترتبط بالحلقة من فوق وذرة تانية بترتبط بيها من تحت ويكون complex بيكون water soluble
  2. Sigma bond complex هنا نفس الكلام بس بيكون ال complex مرتبط بروابط سيجما مع الحلقة الاروماتية (البنزين) والنوع دا من الروابط مش له اى استخدام صيدلى حتى الان! والمثال عليه تفاعل friedel craft الى اخدته فى العضوية
  3. ال Sandwich complex اسمه جه كدا بسبب ان ال metal بيقع وسط مجموعتين متماثلتين زى فكرة السندوتش البرجر كدا .. والمثال عندى بيكون ferrocene ودا الى الشكل بتاعه عندك دا ..
- دى صورة من عندى للفرق بين ال sigma & pi bonding الى اخدته فى العضوية عشان تفتكر يعنى اى سيجما وبأى



كدا خلصنا النوع الاول وهو ال metal ion complex بانواعه الاربعة

## II. ORGANIC MOLECULAR COMPLEX

هنا ال Acceptor مش هيكون metal ion ولكنه هيكون organic molecule ويرتبط مع ال Legand بروابط ضعيفة جدا مش covalent زى النوع الاول .. ال 4 نقط الجايين اعرف فيهم بس الكلام الى تحته خط ، وابدأ ركز من اول الانواع ..

- They are formed between two organic molecules as a result of non-covalent interaction between a ligand and a substrate.
- The interaction can occur through electrostatic forces, hydrogen bond, van der Wall's forces, charge transfer, or hydrophobic effects.
- In charge transfer complexes, one molecule polarizes the other resulting in a type of ionic interaction.
- London forces, dipole-induced dipole and dipole-dipole interactions play a role in the stability of the complex.

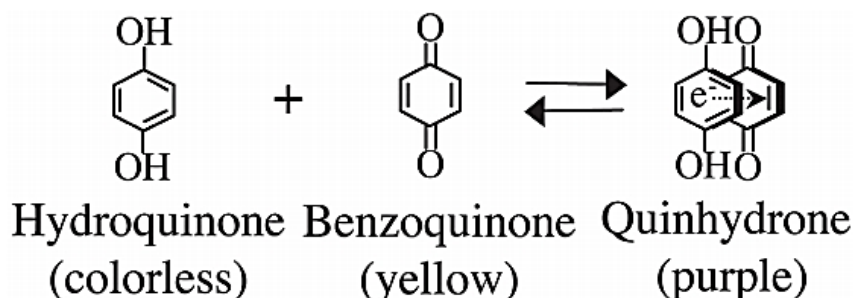
### 1-Quinhydrone complexes:

- It is an example of organic molecular complex formed by mixing alcoholic solutions of equimolar quantities of benzoquinone and hydroquinone when purple crystals of Quinhydrone complex settle down.
- The **1:1** complex results from the overlap of the n-framework of the electron deficient



benzoquinone molecule with the re-framework of the electron rich hydroquinone molecule. **مش مهمة**

- **Quinhydrone complex is used as an electrode in the determination of pH** **مهمة**



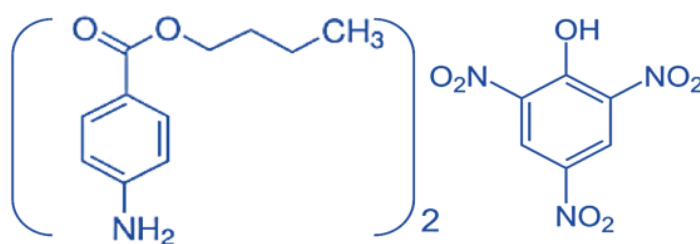
هنا دا complex اتكون نتيجة لاتحاد مركبين اسمهم hydroquinone و benzoquinone بنسبة 1:1 اى بنسبة متساوية فى وسط كحول ..  
 ال Complex الى هيتكون اسمه Quinhydrone ودا بيكون لونه purple وبيستخدم كقطب فى الجهاز الى بنحدد بيه ال pH بتاع اى محلول (مهمة)

## 2-Picric acid complex:

- Picric acid (2,4,6 nitro phenol) used as **antiseptic**, being a strong acid forms complexes with many weak bases such as polynuclear aromatic compounds.

### Example

- butyl p-amino benzoate (Butesin (الاسم التجارى)) react with one molecule of picric acid and form 2:1 molecular complex Butesin-picrate, used as **local anesthetics**
- Butesin-picrate is used as 1% **ointment** for **burns and painful skin abrasion**.
- It combines the antiseptic property of picric acid and the anesthetic property of Butesin.



ال Picric acid دا مركب organic acid وبيستخدم ك antiseptic او مطهر للجروح .. وله القدرة على تكوين complex مع مواد كتير اوى .. نشوف مثال ..

فيه دول اسمه butyl p-amino benzoate ودا له اسم تجارى اسمه Butesin بيستخدم كمخدر فى حالة الجروح والالام الناتجة عن حروق الجلد .. فقدرو يعملوا complexation بينه وبين ال Picric acid الى بيستخدم كمخدر ، يبقى ال Complex الناتج دا له القدرة على الاستخدام للغرضين (كمخدر ومطهر) واتعمل فى شكب ointment لحالات الجروح ..

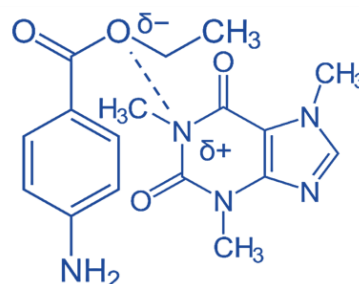
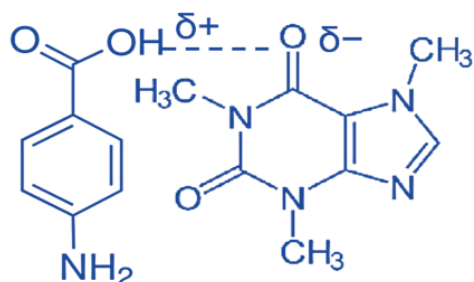
## 3-Drug Complexes (caffeine complexes):

- Caffeine forms complexes with many drugs, such as benzocaine, procaine, sodium

salicylate, sulfonamide or barbiturate, to improve the aqueous solubility and the chemical stability of the complexed drugs

**The bonds in this complex may be:**

- Hydrogen bonding** between carbonyl group of caffeine and hydrogen atom of acidic drugs such as p-amino benzoic acid and gentistic acid.
- Dipole-dipole interaction** between the electrophilic nitrogen of caffeine and the carboxyl oxygen of drugs such as benzocaine, tetracaine or procaine.



- Caffeine drug complexes can enhance or inhibit the solubility, mask the bitter taste of drugs and improve stability of drugs.
- The Complexation between caffeine and benzocaine inhibits the hydrolysis of the ester group that presents in benzocaine.
- Caffeine + gentistic acid form a complex less soluble than caffeine itself, but mask its bitter taste and serve as suitable taste for chewable tablet.

في النوع دا هناخد امثلة على drugs بتعمل complex مع ادوية تانية زى الكافيين ..  
الكافيين دا بيعمل complex مع ادوية كتير بهدف انه يزود ال solubility بتاعتها وكمان ييزود الثباتية بتاعه الدوا الاخر ..  
ممکن الرابطة او ال Complex يتكون من خلال hydrogen bond او dipole dipole interaction زى الامثلة الى عندك دي ..

الكافيين مش شرط انه يزود ال Solubility بتاعه الدوا ، لا ممكن يزودها او يقللها عادى وكمان بيغطي على الطعم السيئ بتاع الدوا لان الكافيين طعمه حلواضافه الى انه بيمنع حدوث ال Hydrolysis او التحلل بتاع ال ester الى موجود في ال Procaine وبالتالي ال procaine هيفضل شغال ومش هيتكسر بسرعه في الجسم  
لو حطيت الكافيين في كومبلكس مع ال Gentistic acid هيكون complex الذوبانية بتاعته قليلة اقل من الكافيين نفسه ودا بيثبت فعلا ان الكافيين ممكن يقلل او يزود الذوبانية بتاعه الادوية .. بس الميزة انه بيغطي على الطعم السيئ للادوية زى ماقلنا ...

#### 4-Polymer complexes:

##### Polymers as

1. polyethylene glycols (PEG),
  2. polystyrene,
  3. polyvinylpyrrolidone (PVP)
  4. sodium carboxymethyl cellulose(SCMC)
- These polymers can form complexes with a large number of drugs such as tannic acid, salicylic acid and phenol

- Such polymers drugs interactions are usually present in suspensions, emulsions, ointments, suppositories, and some solid dosage forms.
- These complexation reactions can result in physical incompatibilities.

### The incompatibility may be manifested as

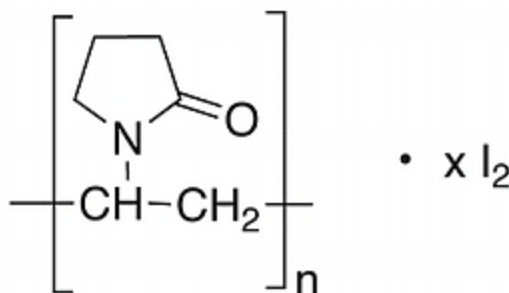
1. Precipitation
  2. Flocculation
  3. Delayed biological absorption
  4. loss of preservative action
  5. undesirable physical, chemical and pharmacological effects
  6. Alteration in bioavailability.
- Polymer-drug complexes however can also be used to modify biopharmaceutical parameters of drugs.

في النوع دا بيحصل complex بين الدوا بتاعى وبوليمر انا ضايغه كـ excipient او مادة مضافة لغرض ما ..  
 ال polymers كثير وامثلتها عندك ، البوليمرز دى بتعمل complex مع ادوية كثير لدرجة ان احيانا بيحصل interaction او تفاعل بين البوليمر والدوا ويبقى ليه دور فى ال Dosage form زى اللبوس والمعلق والمستحلب وغيره احيانا بيبقى فيه incompatibility او عدم توافق بين الدوا وبين البوليمر ممكن يؤدى لانواع كثير من عدم التوافق زى الترسيب بتاع الدوا او ال Flocculation فى حالة ال suspension او يقلل الامتصاص بتاع الدوا او يمتص ال preservative الى انا حاطه عشان يحافظ على الدوا او يغير فى الخصائص الفيزيائية والكيميائية للدوا الى بتؤدى فى الاخر انه يغير فى الاتاحة الحيوية بتاعه الدوا او الى بنسميه bioavailability

### Examples of polymer complexes:

- a. **Naltrexone (analgesic) and Eudragit polymer** → increases dissolution rate of naltrexone
- b. **Povidone iodine complex (iodine +PVP)** → which possess superior antibacterial activity.

دول مثالين على complex بين polymer و drugs وكانت ال Complexes دى كويسة وليها تأثير نافع ..  
 1. ال Naltrexone دا مسكن من عيلة ال opioids ، لما احطه مع بوليمر اسمه Eudragit "تنطق اودراجيت" ال complex الناتج دا ييزود الذوبانية بتاعه ال Naltrexone ويدينى effect على اوى  
 2. ال Povidone iodine او الى اسمه فى السوق "بيتادين" دا بيكون مطهر عباره عن كمبلكس من الايودين وال PVP polymer واللى بيخلي ال Effect بتاع ال Iodine اعلى عكس لو استخدمت الايودين من غير البوليمر بيبقى التأثير اقل شوية ..  
 دا الاستراكل بتاع ال Povidone iodine اهه عشان تفهم الكلام ..



### III. INCLUSION COMPLEXES

- These complexes are formed **due to the ability** of one of the constituents of the complex to get **entrapped** in the **open lattice or cage-like crystal structure** of the other.
- They result from the **architecture of the molecules not from their chemical affinity**, i.e. they generally don't have any adhesive forces working between their constituent molecules and therefore also **known as no-bound complexes** **مهمة جدا**
- An inclusion compound is a complex in which one chemical compound 'host' forms cavity in which molecules of a second compound 'guest' are entrapped Partially or fully.
- Inclusion complexation produces **improvement in molecules solubility, stability, bioavailability, taste, and safety.**

النوع دا مختلف عن النوعين الى فاتو في ان مش بيقى فيه اى Chemical bonding ولا اى chemical forces لكن ل الموضوع انه بيحصل ان مركب من الاتنين بياخد المركب التاني في حضنه ويدخله جوا ال Structure او ال Lattice او الشكل الكريستالى بتاعه (احتواء يعنى) في شكل قفص كدا فالنوع دا ناتج بسبب الشكل المعماري للجزيئات وبالتالي بنسميه non-bound complexes

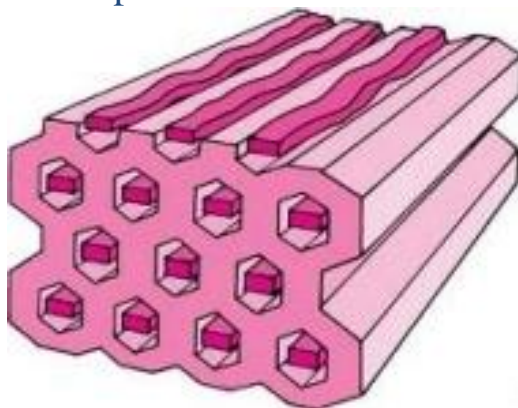
المادة الى بتدخل جوا التانية بنسميها ال Guest او الضيف والمادة الى بتحتويها او بتعملها entrapment بداخلها اسمها Host

النوع دا بيحسن من الذوبانية والثباتية والاتاحة الحيوية وبيحسن من الطعم بتاع الدوا نتيجة لانه بيخفيه تماما داخل دوا تاني ..

تعالى نشوف الانواع بتاعته بالتفصيل بقى

#### A. Channel lattice type:

- The crystals of the host constituent are **arranged to form a channel-like structure** into which the complexing molecule (guest) can fit.
- The guest molecule- must possess a geometry that can be easily fit into the **channel-like structure**.
- Guest molecules are usually, long unbranched straight chain compounds because the channels are spring like spirals.
- Such phenomena has been used to resolve mixtures of optical isomers because of the high stereo specificity of the complexation.



في النوع دا بييجي المضيف او ال Host يحتوي ال Guest او المضيف بداخله بحيث ان ال Host دا يبقى شكل ال Channels او المرات او القنوات وال Guest يبقى بداخله ويحصله Inclusion في شكل القنوات زي الصورة كدا بحيث ان الى داخل القناة دا هو ال Guest والقناة نفسها تمثل ال Host وعشان واحد فيهم هيدخل جوا الثاني فلازم جزيئات ال Guest تغير في شكلها الفراغي بحيث يتلائم مع شكل وحجم ال Channels بتاعه ال host وتقدر تحتويها بداخلها .. ومن الافضل ان يكون شكل ال Guest عبارة عن خيوط مستقيمة غير متفرعة لان القناة نفسها شكلها كدا عامل زي الانبوبة المجوفة ..

الطريقة دي ممكن استخدمها عشان افصل بينها مركبين isomers لبعض بحيث ان واحد فيهم هيجصله Inclusion بسبب ان ال Stereo بتاعه متماشي مع ال channel بتاعه ال Host والاخر مش متلائم معاها فمش هيجصله inclusion وساعتها هفصل الى مش حصله inclusion لوحده ..

تعالى نشوف امثلة على الطريقة دي ...

Example of complex	Host	Guest	Notes
1. Camphor + deoxycholic acid	deoxycholic acid	Camphor	-----
2. Urea and thiourea + paraffins, alcohols, ketones and organic acids	Urea and thiourea	paraffins, alcohols, ketones and organic acids	-----
3. Urea + Vitamin A palmitate	Urea	Vitamin A palmitate	This complex prevents the oxidation of vitamin A palmitate
4. Starch + iodine	Starch	iodine	-----

تعالى نشوف نوع تاني من ال Inclusion .....

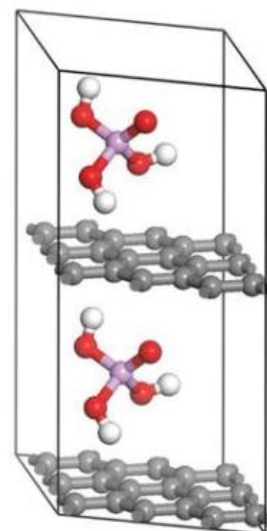
## B. Layer Type:

- Layer type complex or intercalation compound is a type of inclusion compound in which the guest molecule is diffused between the layers of carbon atom, to form alternate layers of guest and host molecules.
- Minimal stereo-specificity is needed in comparison to channel type inclusion

### Examples:

1. **Montmorillonite**, principal component of **bentonite clay**, have the ability to arrange themselves layers crystal lattice.
2. Many molecules (e.g. hydrocarbons, alcohols and glycols) can be trapped within these layers to form inclusion complexes.
3. **Graphite** is also capable of intercalating a number of compounds between its layers.

في النوع دا بيكون ال Host مرتب في شكل طبقات كدا يتخللها ال Guest زي كانك بنت وبتعملي صينية كنافه كدا بتحط طبقة من الكنافه وترجي تجطي طبقة مكسرات وشريات وترجي تجطي طبقة كنافه وبعدها شريات ومكسرات الخ .. المكسرات هنا هتمثل ال Guest والكنافه هتمثل ال Host .. مفيش مثال احسن من كدا ☺





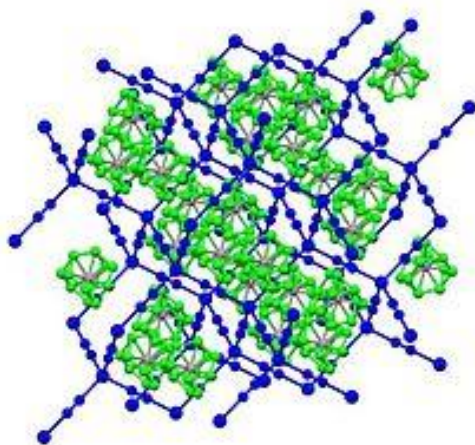
عندك مثالين على ادوية بتتعمل بالطريقة دي  
الاول هو ال Bentonite clay واللى المادة المكونة ليها اسمها Montmorillonite والمثال التاني هو الجرافيت .. الامثلة مهمة جدا جدا

### C. Clathrates:

- The clathrates are compounds that crystallize in the form of a **cage-like lattice** formed by the association of several molecules of the host compound in which the molecule of guest compound is entrapped
- The guest compound may be a solid, liquid or gas and may be released from the complex by heating, dissolving or grinding the clathrates.
- Chemical bonds are not involved in these complexes and only the molecular size of the encaged component is of importance.
- If it is too small, it will escape from the cage-like structure of the host.
- If it is too big, it won't be accommodated inside the cage.

فى النوع دا بيحصل ان الجزيئات بتاعه ال Host بتبدأ تتجمع مع بعضها وتكون شكل Cage او قفص تدخل فيه ال Guest molecule وجزيئ ال guest دا ممكن يبقى صلب او سائل او حتى غاز وممكن احرره من الحبسة اللى هو فيها دي عن طريق اني اسخن او اعمل dissolving يعنى ادوب ال Cage او اعمل grinding يعنى اطحنه .. كل دا هيوذى لتحرير ال Guest من ال Host

زى كل انواع ال Inclusion مش بيبقى فيه اى chemical bonds بين ال Guest وال Host والوحيد اللى مسئول عن العملية دي هو ال Particle او Molecular size بتاع ال Guest molecule بحيث انه لو كان صغير اوى هيجصل ENTRAPMENT اسرع لكن هيخرج تاني بسهولة ومش هيقعد جوا ولو كان كبير اوى مش هيقدر يدخل جوا ال Cage like structure ومش هيتكون inclusion complex



تعالى نشوف الامثلة بتاعه النوع دا

Example of complex	Host	Guest	Notes
Warfarin sodium + water or isopropyl alcohol	Warfarin	water or isopropyl alcohol	Warfarin is anticoagulant
Hydroquinone + Methanol or HCL or CO <sub>2</sub>	Hydroquinone	Methanol or HCL or CO <sub>2</sub>	smaller molecules as H <sub>2</sub> and larger molecules as ethanol cannot be accommodated

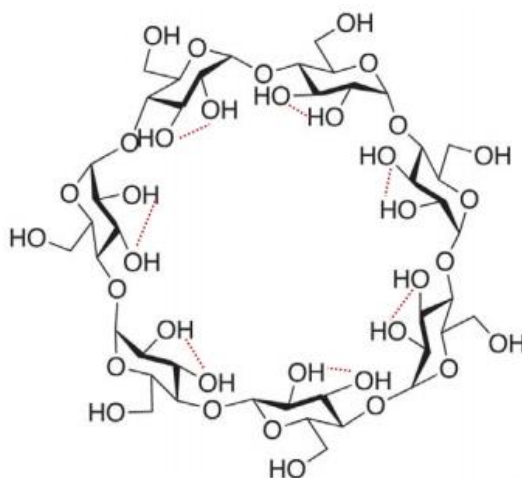


## D. Monomolecular Inclusion Compound:

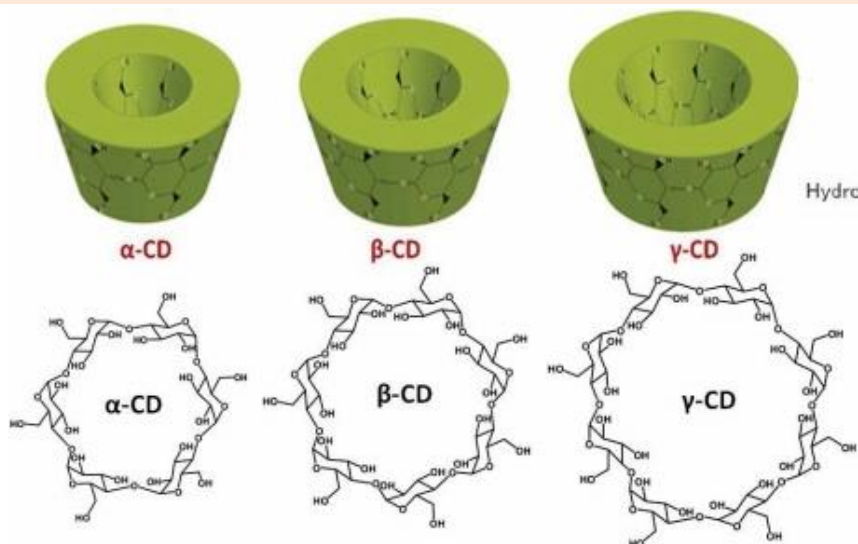
- It involves the entrapment of **single guest molecule** into the cage-like structure formed from a **single host molecule**
- A representative example-of such compounds is Cyclodextrin (CD).

### *Cyclodextrin*

- Are water soluble cyclic oligosaccharides containing minimum of six D-(+) glucopyranose units attached by  $\alpha$ -1, 4 linkages.
- They are produced by the action of *Bacillus macerans* amylase on starch. **مش مهمة**
- The natural  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$  Cyclodextrin consists of 6, 7 and 8 units of glucose, respectively.



- The Cyclodextrin structure forms a **doughnut** ring structure that can entrap drug molecules to form inclusion compounds.
- The size of the cavity increases by increasing the number of glucose units,  $\alpha$ -CD being the smallest,  $\alpha$ -CD is not very useful for pharmaceutical applications
- $\beta$  CD and  $\gamma$ -CD are more useful for pharmaceutical technology owing to their large cavity size.





- The **interior** of the CD cavity is usually **hydrophobic** because of the CH<sub>2</sub> groups, while the **exterior** of the cavity is **hydrophilic** because of the presence of the hydroxyl groups.
- Complexation with CD does not ordinarily involve the formation of covalent bonds.
- Molecules of appropriate size and stereochemistry can be included in the Cyclodextrin cavity by hydrophobic interaction.

نصحي مع بعض عشان النوع دا مهم اوى ..  
 Monomolecular يعني نفس الفكرة القديمة بس هنا بنعمل inclusion لجزيء واحد فقط من ال Guest داخل جزيء واحدة من ال Host يعني 1:1  
 في النوع دا بيكون الاكثر شيوعا حاجة اسمها Cyclodextrin ودا بيكون Host من مادة natural مصنوعة من وحدات من السكر بداية من 6 وحدات جلوكوز ماسكين في بعض ..  
 عندي 3 انواع من ال Cyclodextrin ، نوعا الفا ونوع بيتا ونوع تالت جاما .. قسمناهم الفا وبيتا وجاما على حسب عدد جزيئات السكر الى داخله في تكوين كل نوع من التلاته  
 لو عدد جزيئات السكر 6 هسميه الفا ولو 7 هسميه بيتا ولو 8 هسميه جاما ..  
 الجزيئات بتاعه السكر بتمسك في بعضها وتكونلى شكل حلقة او قفص او شكل ال doughnut الى هي الحلاوة المفتوحة من النص دى ☺  
 الطبيعى ان كل اما يزيد عدد جزيئات السكر كل اما قطر الدائرة او الحلقة بتاع ال Cyclodextrin هتوسع وتستوعب دوا حجمه اكبر بداخلها وبالتالي اقلهم في الحجم هيبقى الفا وعشان كذا مش بنستخدمه خالص واللى بعده في الحجم بيتا واكبرهم حجما على الاطلاق هو جاما  
 هتلاقى ملحوظة كذا انا كاتب جنبها مش مهمة ، دى حاجات هتاخدها في سنة تالته باذن الله .. بيقولك انه بيتكون من رابطة اسمها كذا وبيتحضر ببكتريا اسمها Bacillus macerans كذا لما احطها على ال sugar .. كلام ميهمكش خالص ..  
 الجزء الداخلى من ال Cyclodextrin بيكون hydrophobic يعني مش بيحب الماية او water hating بسبب ان فيه مجموعات CH<sub>2</sub> كتير واحنا عارفين ان الكربون بيكون lipophilic وبالتالي اقدر احط جوا ال Cyclodextrin دوا Lipophilic والدوا دا هيدوب كويس في الماية لان ال Cyclodextrin ككل ذوبانيته في الماية عاليه بسبب اه بيتكون من سكر والسكر بيدوب كويس ..  
 لكن الجزء الخارجى دا بيكون hydrophilic بسبب مجموعات ال OH الكتيرة ..  
 لازم يكون الجزء ليه حجم معين وستريو معين يتماشى مع نوع ال Cyclodextrin عشان اقدر احبسه جواه ..  
 طب اى اهميه ال Cyclodextrin ؟؟

### ★ Applications of Cyclodextrin:

1. Inclusion complexes of various drugs with Cyclodextrin have been used to enhance the solubility, chemical stability and absorption of these drugs.  
 لما اعمل Inclusion للدوا بواسطة ال Cyclodextrin دا بيحسن من الذوبانية ومعدل الامتصاص بتاع الدوا ويزود الثباتيه بتاعته
2. Complexation with Cyclodextrin stabilize & solubilize sulphonamides, tetracyclines, morphine, aspirin, benzocaine, ephedrine testosterone & retinoic acid.  
 لو عملت ادوية معينة زى ال sulphonamides او ال tetracycline والاسبرين والادوية دى Inclusion بواسطة ال Cyclodextrin دا بيحسن من ال stability بتاعتها لانها بتكون sensitive وذوبانيته قليلة
3. Complexation with Cyclodextrin improve the organoleptic characteristics and mask

the bitter taste of certain drugs in oral liquid formulations e.g. the bitter taste of suspension of femoxetine, an antidepressant, is greatly suppressed by complexation of the drug with  $\beta$ -CD

ال Cyclodextrin دا بيتكون من سكر وبالتالي ممكن استخدمه في عمل inclusion للادوية الى بتكون bitter او طعمها مُر زى دوا مضاد اكتئاب اسمها Femoxetine طعمه السيئ يروح بالسايكلودكسترين ..

4. The dissolution rates of famotidine (an anti-ulcer drug) and tolbutamide (an oral antidiabetic) are increased when complexed with  $\beta$  - cyclo dextrans

فيه دوا اسمها famotidine دا دوا بستخدمه في علاج القرع وكمان دوا اسمه tolbutamide دا بيعالج السكر ، الذوبانية بتاعتهم بتتحسن لما احطهم في Cyclodextrin

5. Derivatives of natural Cyclodextrin have been developed to improve the aqueous solubility Si to avoid **nephrotoxicity**.

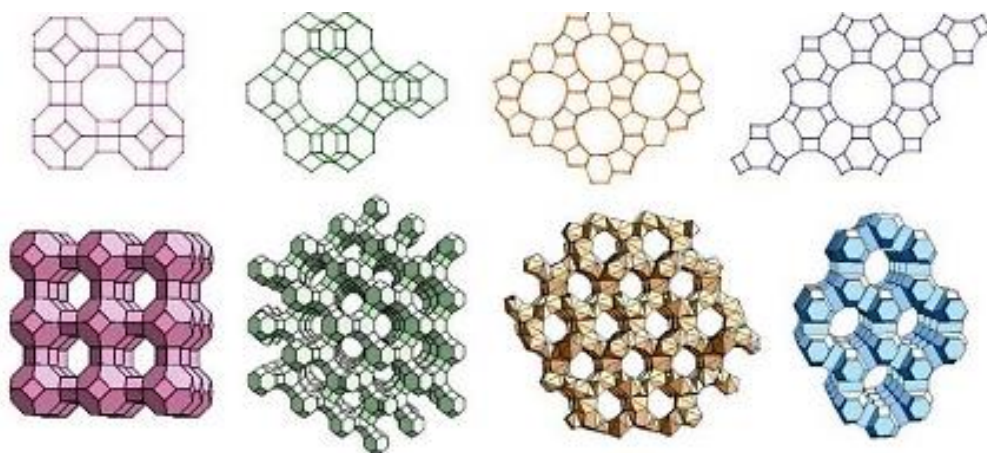
العلماء عملوا derivatives او مشتقات من ال Cyclodextrin عشان يتغلبوا على عيوبه والى اهمها انها بتسبب nephrotoxicity او مشاكل في الكلى للمكونة الكلية تؤدي الى فشل كلوي

6. Hydrophobic forms of  $\beta$  CD have been found useful as sustained release drug carriers. E.g. the release rate of diltiazem was significantly decreased by complexation with ethylated  $\beta$ -CD.

الشكل ال hydrophobic من ال Cyclodextrin الى هو بيكون synthetic لقوا انه بيديني sustained release او تاثير لفترة ممتدة زى دوا اسمها diltiazem دا بيعالج مشاكل الضغط والذبحة الصدرية ومشاكل القلب عموما وبحاجه يفضل شغال فترة طويلة عشان مش كل ساعه اخلى المريض ياخذ قرص ، فلما يتحضر في الشكل دا هيديني effect فترة اطول ويقلل ال release بتاع الدوا

## E. Macromolecular inclusion "molecular sieves"

- Macromolecular inclusion compounds or Molecular sieves **منخله** as they are commonly called, Include: **Zeolites, Dextrin and Silica gel**.
- The atoms in these compounds are arranged in the **three dimensions** to produce cages and channel structure.
- Guest molecules are entrapped within this structure.
- Synthetic zeolites may be **made to possess a definite pore size** to separate Molecules of different dimensions, and hence the name, molecular sieves.





هنا نفس الكلام بس بيكون عندي جزئيات ال Host مرتبة في شكل ثلاثي الابعاد او مجسم عشان تديني شكل القفص وبتاخذ الدوا جواها وبيكون حجم الدوا كبير  
 احيانا انسميها Molecular sieves لانها فيه منها انواع synthetic ودي بقدر اتحكم في ال pore size او قطر الفتحة بتاعتها زي مانا عايز وبالتالي ممكن استخدمها في الفصل بين الجزئيات على حسب الحجم "منخلة"  
 عندك الاشكال المختلفة منها اه ..  
 كذا خالصنا كل الانواع بتاع ال Complex .. تعالى بقي ناخذ ال General applications بتاعتها ..

## ★ Applications and Importance of Complexation:

### 1. Improve the drug volatility:

- ✓ Complexation reduces volatility and odor, e.g. volatility of iodine can be reduced by complexing with polyvinylpyrrolidone PVP).

تكوين ال Complex بيققل من ال Volatility بتاعه الدوا على سبيل المثال الايودين بيكون volatile لكن لما عملته في complex من povidone iodine

### 2. Stability:

- ✓ Solid state stability and chemical stability of drug can be improved by complexation. E.g. the rate of hydrolysis of benzocaine can be reduced by complexing it with caffeine and vitamin A and D with  $\beta$  Cyclodextrin.

ممكن كمان احسن ال Stability بتاعه الدوا بال Complexation على سبيل المثال ال benzocaine ممكن اقلل ال hydrolysis بتاعه بواسطة الكافيين زي ما اخدنا في الكافيين من شوية وكمان الفيتامينات ال oil soluble زي vitamin A and D بواسطة ال Cyclodextrin

### 3. Solubility:

- ✓ Solubility of water insoluble drugs can be enhanced by complexation. E.g., low concentration of Caffeine enhances the solubility of p-amino benzoic acid (PABA), and complexation of theophylline with ethylene diamine (to form aminophylline) enhances the solubility and dissolution.

الذوبانية بتاعه الادوية اللي مش بتدوب كويس في الماية بتتحسن بالكومبلكس زي ال caffeine بكمية صغيرة بيحسن الذوبانية بتاعه ال PABA وال theophylline بيحسن ذوبانية ال ethylene diamine عن طريق تكوين مركب جديد اسمه aminophylline والي ييزيد فيه الذوبانية اكر من ال theophylline

### 4. Dissolution:

- ✓ Dissolution of drug from dosage form can be improved by complexation as a result of increased solubility. E.g., phenobarbital dissolution is enhanced by inclusion complexation with  $\beta$  Cyclodextrin.

ال dissolution و التفكك بتاع الدوا ييزيد بالكومبلكس نتيجة لزيادة ال solubility بتاعه الدوا لان الاتنين مترتبين على بعض زي الفينوباربيتال اللي ييزيد التفكك بتاعه بواسطة السيكلودكسترين ..

### 5. Absorption and Bioavailability:

- ✓ Complexing drugs with Cyclodextrin results in higher ocular, oral and transdermal bioavailability compared to free drug. E.g.  $\beta$  Cyclodextrin complexation with indomethacin, barbiturates → improves their bioavailability.
- ✓ Tetracycline complexation with calcium, magnesium, and Aluminum → reduces the bioavailability of tetracycline due to formation of insoluble complex.



بزيادة الامتصاص والاتاحة الحيوية بتاعه الدواء بواسطة الكومبلكس مع السيكلودكسترين في حالة لو اخدت الدواء عن طريق Oral او الocular يعنى عن طريق العين او عن طريق الجلد transdermal زى الاندوميثازين والباربيتوريت ويمكن كمان يقل الامتصاص بواسطة الكومبلكس زى في المثال الشهير الى هو الTetracycline لما اخده مع calcium او magnesium

### 6. Reduction of Toxicity:

- ✓ Cyclodextrin reduce ulcerogenic effect of indomethacin and local tissue toxicity of chlorpromazine.

يمكن كمان الكومبلكس يقلل ال toxicity او السمية بتاعه الدواء على سبيل المثال الاندوميثازين دا دوا بيسبب قرح في المعدة زى الاسبرين كدا او في حالة ال tissue toxicity الى بتحصل بدوا اسمها chlorpromazine

### 7. Antidote for Metal Poisoning:

- ✓ Dimercaprol is used in case of heavy metal ions poisoning, such as arsenic, mercury, and antimony poisoning → they form water soluble complex eliminate rapidly from body.
- ✓ Salicylic acid is used in case of beryllium poisoning.
- ✓ Ethylene diamine tetra acetic acid (EDTA) is used in case of lead poisoning.
- ✓ PVP iodine complex is water soluble with low toxicity and prolong action.

يمكن الكومبلكس اخده عشان اقلل ال Toxicity في حالة ال metal poisoning من المعادن الثقيلة زى الارزين والزنك والانتيمون ، فلو حيطت معاها مادة زى ال Dimercaprol هتكون complex بيكون water soluble والمعادن دي تخرج من الجسم بدون ماتسبب مشكلة ..

ويمكن كمان في حالة ال beryllium poisoning وال EDTA في حالة ال Lead

### 8. Aid in optimization of the delivery system:

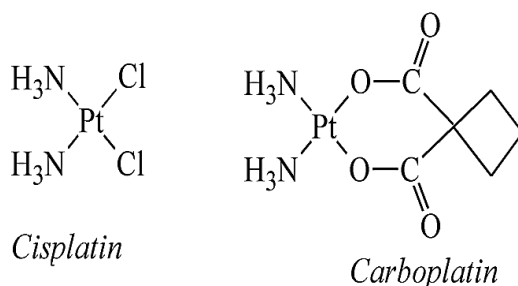
- ✓ E.g. ion-exchange resins affect the distribution in the body after systemic administration.

كمان ممكن احسن ال delivery بتاع الدواء للعضو الى انا عايزه يشتغل عليه عن طريق اني اضبط ال Distribution بتاعه من خلال حاجة زى ال ion exchange resins

### ☀ Therapeutic applications of complex formation:

1. Cisplatin and carboplatin (metal ion complexes) are platinum complexes used as anticancer agents.

عني دوا اسمه Carboplatin ودوا اسمه Cis platin بيكونوا عبارة عن ion metal complex من البلاتين والامونيا زى مانت شايف في الاستراكتشر كدا .. ممكن الدوك تجيبلك سؤال في الامتحان وتقولك ال Cis or carboplatin اي نوع من انواع ال complex؟؟



2. Povidone iodine is water soluble complex of PVP with iodine and is used as an

effective topical antiseptic and germicidal.

الـ povidone iodine الى قلنا انه بيستخدم كمطهر وقاتل للجراثيم وعرفنا بيتكون من اى ..

3. EDTA is used in the treatment of urinary calculi and calciferous corneal deposits.

الـ EDTA بستخدمها فى علاج املاح وحصوات الجهاز البولى لانها هتعمل الـ binding مع الاملاح المترسبة دى وتاخذها وتنزل وبالتالى ابقى اتخلصت من الاملاح والحصوات

4. 8-hydroxy quinolone form complex with iron resulting in better penetration through the cell membrane of malaria parasite and better anti- malarial activity.

الـ iron بيعمل complex مع 8-hydroxy quinolone والكومبلكس دا بيعدى من الـ cell membrane بسهولة وبيعالج الملاريا لان الـ 8 hydroxy quinolone من ضمن ادوية الملاريا والديدان

5. Cupric chelate of p-amino salicylic acid possesses better anti-tubercular activity.

ممكن اعمل chelation للـ cupper بواسطة الـ p-amino salicylic acid عشان يعالج مرض الـ tuberculosis او السل ..

6. **Titration Analysis:** → Complexometric titration is valuable to assay drugs containing metal ions such as, calcium gluconate and calcium lactate.

هتاخذ فى سنة تانية انك بتعمل titration للادوية زى الـ calcium gluconate ودى بيكون فيه كالسيوم ، فلما اعمل titration بـ EDTA هيبقى سهل عليا اعرف كمية الـ EDTA الى استخدمتها ومن خلالها هعرف كمية الـ Calcium gluconate الى هو الدوا قد اى

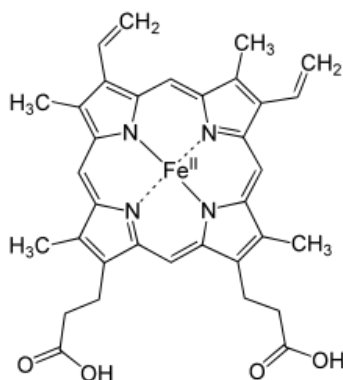
7. **Dosage form design:** → Complexation of drugs with excipients and polymers results in the development of novel drug delivery systems and sustained drug release devices.

قلنا نقطة الـ Sustained release من شوية

8. **As bio constituent:**

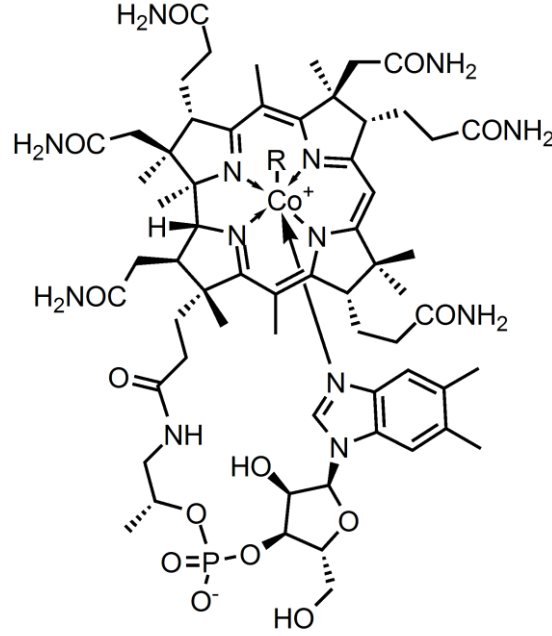
- Hemoglobin and myoglobin are iron complexes that are essential for transport of oxygen in the blood and tissue.
- Cytochrome c is a natural chelate involved in photosynthesis and respiratory systems.
- Cobalt is present in complexed form in vitamin B12.

الكومبلكس دا موجود فى مكونات جسم الانسان زى الهيموجلوبين الى بيتكون من heme و iron والـ iron عاملين complex مع بعض عشان يدينى hemoglobin الى له دور فى نقل الاكسجين .. ودا استراكشر الهيموجلوبين





فيه حاجة من مكونات الجسم بتاع اسمها Cytochrome C ودا موجود فى النبات وبيستخدم فى عملية البناء الضوئى وموجود فى الانسان وليه دور فى عملية نقل الالكترونات فى تخليق الـ ATP فى دورة كريبس ..  
رقم 3 وهو الكوبلت ودا بيكون موجود كمكون رئيسي فى الـ Vitamin B 12 وبيكون عبارة عن complex برده بالشكل الى انت شايفه تحت دا ☹



بكدا تكون انتهت المحاضرة .. هنكمل الجزء المحاضرة الجاية ان شاء الله وناخد معاه جزء الـ Protein binding ونخلص المنهج

# دُمتُم سَالَمِين